

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/007984 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 38/55, 31/4184, A61P 29/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07679
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juli 2002 (10.07.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 33 786.8 16. Juli 2001 (16.07.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAUER, Norbert [DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, 88400 Biberach-Rissegg (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/007984 A1

(54) Title: ~~UV-CROSS-LINKABLE MELT ADHESIVES CONTAINING STABILIZERS~~

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON THROMBIN-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON ARTHRITIS

(57) Abstract: ~~A composition containing a melt processing water free, solvent free polyacrylate and an anti-oxidizing agent which contains at least one aromatically bonded hydroxyl group and which is exclusively comprised of hydrogen, carbon and oxygen atoms.~~

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises beim Menschen oder bei Säugetieren, umfassend die Verabreichung eines Thrombin-Inhibitors, der die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert und vorzugsweise zusätzlich die Protease Trypsin inhibiert, die Verwendung derartiger Thrombin-Inhibitoren zur Herstellung entsprechender Arzneimittel, Erzeugnisse umfassend derartige Thrombin-Inhibitoren in Kombination mit einem Analgetikum oder Antirheumatikum sowie deren Herstellung.

## Verwendung von Thrombin-Inhibitoren zur Behandlung von Arthritis

---

In der Publikation „Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition“ (I. Marty et al., *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, Vol. 107, (5), 631-640) wird beschrieben, daß der Thrombin-Inhibitor PEG-Hirudin in einem Arthritis-Modell an der Maus günstige Effekte aufweist. Unter anderem wird der pharmakologische Effekt darauf zurückgeführt, daß PEG-Hirudin nicht nur das katalytisch aktive Zentrum von Thrombin inhibiert, sondern auch die sogenannte Exosite Domain blockiert, die für die chemotaktische und mitogene Wirkung von Thrombin verantwortlich ist (R. Bar-Shavit et al., Monocyte Chemotaxis: stimulation by specific exosite region in thrombin, *Science*, 1983, Vol. 220, 728-731).

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Thrombin-Inhibitoren, die zwar die katalytische Domäne von Thrombin inhibieren, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockieren, günstige Effekte in einem pharmakologischen Arthritis-Modell zeigen. Besonders günstige Effekte zeigen solche Thrombin-Inhibitoren, die zusätzlich das Enzym Trypsin inhibieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises beim Menschen oder bei Säugetieren, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines Thrombin-Inhibitors, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert, an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

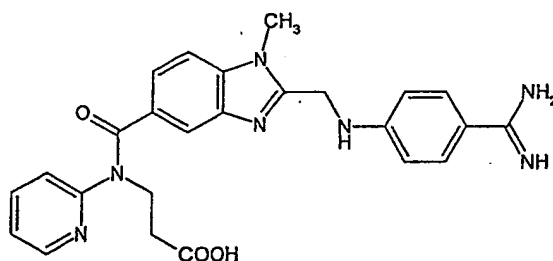
Unter Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises sind insbesondere zu nennen: akute und chronische Arthritis, aktivierte Arthrosen, rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis), Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans (Bechterew-Strümpell-Marie-Krankheit).

- 2 -

Ein bevorzugter Gegenstand des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst die Verabreichung einer wirksamen Menge eines Thrombin-Inhibitors, der zusätzlich die Protease Trypsin inhibiert, an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

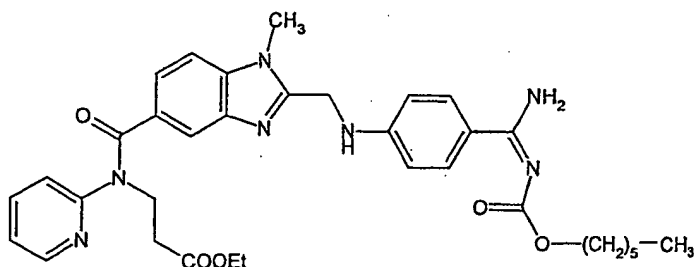
- 5 Besonders geeignet zur Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises ist die Verabreichung solcher Thrombin-Inhibitoren, die Thrombin gemäß der in "Handbook of Proteolytic Enzymes", Eds.: A.J. Barrett, N.D. Rawlings und J.F. Woessner, Academic Press, London 1998, beschriebenen Methode zur Enzymhemmung mit einem  $K_i$ -Wert von unter 200 nM, vorzugsweise von unter 20 nM, und gleichzeitig Trypsin gemäß dem in derselben Publikation beschriebenen Test mit einem  $K_i$ -Wert von unter 500 nM, vorzugsweise von unter 150 nM, hemmen, beispielsweise

- 15 die Verabreichung der in der WO 98/37075 beschriebenen Substanz BIBR 953 (1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid)

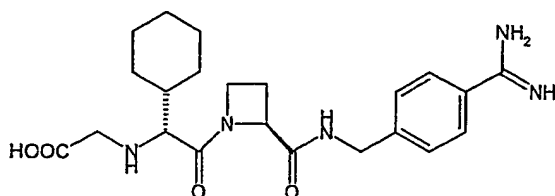


- 20 oder von einer der ebenfalls in der WO 98/37075 beschriebenen BIBR 953-Prodrug-Formen, insbesondere von BIBR 1048 (1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid)

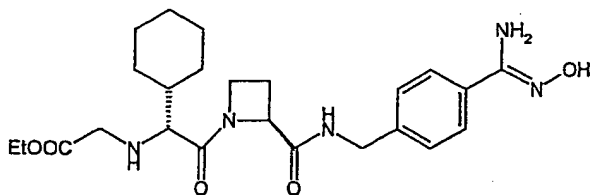
- 3 -



von Melagatran (D. Gustafsson, et al., The Direct Thrombin Inhibitor Melagatran and  
its Oral Prodrug H 376/95: Intestinal Absorption Properties, Biochemical and  
5 Pharmacodynamic Effects, *Thromb. Res.* 2001, Vol 101(3), 171-181)



oder von einer Melagatran-Prodrug-Form, insbesondere der oral wirksamen Prodrug-  
Form Ximelagatran (H-376/95; J. I. Weitz, J. Hirsch; New Anticoagulant Drugs,  
10 *Chest*, 2001, Vol. 119, No.1 Suppl., 95S-107S)



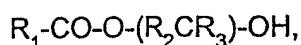
sowie deren physiologisch verträglicher Salze, insbesondere von

15 BIBR 953 und BIBR 1048 sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Unter den Prodrug-Formen von BIBR 953 und von Melagatran sind solche Derivate  
dieser Verbindungen zu verstehen, die einen oder mehrere in-vivo abspaltbare Reste  
20 enthalten, insbesondere eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe

oder/und einen von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest. Prodrug-Formen, die zwei derartige Reste enthalten, stellen sogenannte Doppel-Prodrugs dar.

- 5 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, ein Phenyl- $C_{1-3}$ -alkanol, ein  $C_{3-9}$ -Cycloalkanol, wobei ein  $C_{5-8}$ -Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein  $C_{5-8}$ -Cycloalkanol, in dem eine
- 10 Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein  $C_{4-7}$ -Cycloalkenol, ein  $C_{3-5}$ -Alkenol, ein Phenyl- $C_{3-5}$ -alkenol, ein  $C_{3-5}$ -Alkinol
- 15 oder Phenyl- $C_{3-5}$ -alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder
- 20 ein Alkohol der Formel



in dem

- 25  $R_1$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

- 30  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe, z.B. die Benzoyl-,  
5 p-Ethyl-benzoyl-, p-Isopropyl-benzoyl- oder Nicotinoylgruppe, oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentyloxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-,  
10 Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl- oder R<sub>3</sub>CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-CO-Gruppe, in  
15 der R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Bevorzugte Prodrug-Reste für eine Carboxygruppe sind beispielsweise eine  
20 C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxy-, Isopropyloxy-, n-Butyloxy-, n-Pentyloxy-, n-Hexyloxy- oder Cyclohexyloxy-carbonylgruppe oder eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxy-carbonylgruppe.

Bevorzugte von einer Imino- oder Aminogruppe abspaltbare Reste sind beispielsweise die Hydroxygruppe, eine C<sub>1-9</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxy-, Isopropyloxy-, n-Butyloxy-,  
n-Pentyloxy-, n-Hexyloxy-, Cyclohexyloxy-, n-Heptyloxy-, n-Octyloxy- oder  
30 n-Nonyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyl-

oxycarbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonylgruppe wie die Benzoyl- oder 4-Ethyl-benzoylgruppe, eine Pyridinoylgruppe wie die Nicotinoylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-n-C<sub>2-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie  
5 die 2-Methylsulfonylethoxycarbonyl- oder 2-(2-Ethoxy)-ethoxycarbonylgruppe.

Der Wirkstoff BIBR 953 inhibiert Thrombin mit einem Ki-Wert von 4.5 ± 0.2 nM und Trypsin mit einem Ki-Wert von 50.3 ± 0.3 nM (J.-M. Stassen et al., Identification and  
in vitro characterization of BIBR 953 ZW, a novel synthetic low molecular weight  
10 direct thrombin inhibitor, XVIII congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris, 6.-12. Juli 2001). Bei dauerhafter, chronischer Anwendung wird vorzugsweise das Prodrug BIBR 1048 per os appliziert, welches nach der Resorption im Organismus gespalten wird und als Hauptspaltprodukt den Wirkstoff BIBR 953 freisetzt.

15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Thrombin-Inhibitoren, die zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibieren, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockieren, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des  
20 rheumatischen/arthritischen Formenkreises beim Menschen und bei Säugetieren,

vorzugsweise die Verwendung von Thrombin-Inhibitoren, die zusätzlich die Protease Trypsin inhibieren,

25 insbesondere die Verwendung solcher Thrombin-Inhibitoren, die Thrombin gemäß der in "Handbook of Proteolytic Enzymes", Eds.: A.J. Barrett, N.D. Rawlings und J.F. Woessner, Academic Press, London 1998, beschriebenen Methode zur Enzymhemmung mit einem Ki-Wert von unter 200 nM, vorzugsweise von unter 20 nM, und gleichzeitig Trypsin gemäß dem in derselben Publikation beschriebenen  
30 Test mit einem Ki-Wert von unter 500 nM, vorzugsweise von unter 150 nM, hemmen, beispielsweise

von BIBR 953 oder einer BIBR 953-Prodrug-Form, insbesondere der oral wirksamen Prodrug-Form BIBR 1048,

- 5 von Melagatran oder einer Melagatran-Prodrug-Form, insbesondere der oral wirksamen Prodrug-Form Ximelagatran (H 376/95),

sowie deren physiologisch verträglicher Salze, insbesondere von

- 10 BIBR 953 und BIBR 1048 sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Die Wirkstoffe können oral, bukkal, parenteral, durch Inhalations-Zerstäubung, rektal oder topisch verabreicht werden, wobei bei den Prodrug-Formen die orale Verabreichung bevorzugt wird. Eine parenterale Verabreichung kann subkutane, intravenöse, und intramuskuläre Injektionen und Infusionstechniken umfassen.

Ferner können die Wirkstoffe in Monotherapie oder auch in Kombination mit üblichen, im Stand der Technik bekannten Analgetika/Antirheumatika eingesetzt werden, beispielsweise in Kombination mit Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Celecoxib, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenopufen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Meloxicam, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Erzeugnis, umfassend eine wirksame Menge eines Thrombin-Inhibitors, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert, und eine wirksame Menge eines Analgetikums oder Antirheumatikums als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises, sowie
- 30



die Verwendung eines Thrombin-Inhibitors, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert, in Kombination mit einer wirksamen Menge eines Analgetikums oder Antirheumatikums zur Herstellung des vorstehend genannten  
5 Kombinationspräparates.

In dem erfindungsgemäßen Erzeugnis werden vorzugsweise die bereits vorstehend besonders erwähnten Thrombin-Inhibitoren oder deren Prodrugs verwendet.

10 Chemische Strukturen, pharmakologische Aktivität, Nebeneffekte und Angaben über übliche Dosierungsbereichen zu den vorstehend genannten Analgetika/Antirheumatika sind beispielsweise angegeben in Physician's Desk Reference, 35th Edition, 1981; The Merck Index on CD-ROM, Version 12:3, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, veröffentlicht auf CD-ROM durch Chapman &  
15 Hall/CRC, 1999; Cutting's Handbook of Pharmacology, 6th Edition, Ed. T. Z. Csacky, M.D., Appleton-Century-Crofts, New York, 1979, Chapter 49:538-550; sowie Rote Liste® 1999, Editio Cantor Verlag Aulendorf.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung in Monotherapie erforderliche  
20 Dosierung der vorstehend genannten Thrombin-Inhibitoren beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3.0 mg/kg, vorzugsweise 0.03 bis 1.0 mg/kg, und bei oraler Gabe der genannten Prodrugs 0.03 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich.

25 Für eine Kombinationstherapie kommen für die vorstehend genannten Analgetika/Antirheumatika die im Stand der Technik beschriebenen Dosierungen, beispielsweise beschrieben in Rote Liste® 2001, Editio Cantor Verlag Aulendorf, in Betracht.

30 Eine Dosierungseinheit kann für die folgenden Analgetika/Antirheumatika in Kombination mit Thrombin-Inhibitoren beispielsweise betragen:

100 - 500 mg Diflunisal, 100 - 400 mg Fenbufen, 50 - 100 mg Fenoprofen, 25 - 100 mg Flurbiprofen, 50 - 400 mg Ibuprofen, 125 - 500 mg Naproxen, 10 - 20 mg Piroxicam, 5 - 20 mg Meloxicam, 125 - 250 mg Mefenaminsäure, 25 - 50 mg Ketoprofen, 25 - 100 mg Zomepirac-Natrium.

5

Die vorstehend genannten Thrombin-Inhibitoren lassen sich gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

15

Die Wirkstoffe können oral in einer breiten Vielfalt von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise können sie zusammen mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, harten Bonbons, Pulvern, Zerstäubungen, wässrigen Suspensionen, Elixiren, Sirupen und dergleichen formuliert werden. Derartige Träger umfassen beispielsweise feste Verdünner oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Zudem können derartige orale Formulierungen auf geeignete Weise mit Hilfe von verschiedenen, üblicherweise für diesen Zweck eingesetzten Agenzien gesüsst und/oder aromatisiert sein. Im allgemeinen sind die Wirkstoffe in solchen oralen Dosierungsformen mit Konzentrationsspiegeln vorhanden, deren Bereich, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, von etwa 0.5 Gew.-% bis etwa Gew.-90 % reicht, in Mengen, die ausreichen, um die gewünschten Dosierungseinheiten zu ergeben. Andere geeignete Dosierungsformen für die Wirkstoffe umfassen Formulierungen zur kontrollierten Freisetzung und Vorrichtungen, die den Fachpersonen auf dem betreffenden Gebiet wohlbekannt sind.

30

Zu Zwecken der parenteralen Verabreichung sind Lösungen der Wirkstoffe in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol verwendbar, sowie sterile wässrige Lösungen der entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salze. Derartige wässrige Lösungen sollten nötigenfalls auf geeignete Weise gepuffert und  
5 der flüssige Verdünner mit genügend Salz oder Glucose isotonisch gemacht werden. Besonders eignen sich diese bestimmten wässrigen Lösungen zum Zwecke von intravenösen, intramuskulären und subkutanen Injektionen. In diesem Zusammenhang sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien nach gängigen, den Fachpersonen wohlbekannten Techniken leicht zu erhalten. Beispielsweise wird  
10 gewöhnlich destilliertes Wasser als flüssiger Verdünner verwendet, und das Endpräparat wird durch einen geeigneten Bakterienfilter wie ein Filter aus gesintertem Glas oder aus Kieselgur oder aus unglasiertem Porzellan geführt. Bevorzugte Filter dieses Typus umfassen die Berkefeld-, Chamberland- und Asbestscheiben-Metall-Seitzfilter, bei denen das Fluid mit Hilfe einer Saugpumpe in  
15 einen sterilen Behälter hinein gesaugt wird. Während der Herstellung dieser injizierbaren Lösungen sollten durchgehend die nötigen Verfahrensschritte vorgenommen werden, um zu sichern, dass die Endprodukte in sterilem Zustand erhalten werden. Zu Zwecken der transdermalen Verabreichung kann die Dosierungsform der bestimmten Verbindung oder Verbindungen beispielsweise  
20 Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes, Gele, Zäpfchen, Formulierungen zur dauerhaften geschwindigkeitsbegrenzten Freisetzung und Vorrichtungen dazu umfassen. Derartige Dosierungsformen umfassen die bestimmte Verbindung bzw. die bestimmten Verbindungen und können Ethanol, Wasser, Eindringfördermittel und inerte Träger wie Gel-Erzeuger, Mineralöl, Emulgatoren, Benzylalkohol und  
25 dergleichen umfassen.

#### Beispiel 1:

Zur Untersuchung der pharmakologischen Aktivität der vorstehend genannten  
30 Thrombin-Inhibitoren zur Behandlung der Arthritis wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

### Material und Methoden

Versuchstiere: Als Versuchstiere wurden weibliche Mäuse (170 B10.RIII; Jackson Laboratory) eingesetzt. Die Tiere waren zu Beginn des Experiments 10 bis 12  
5 Wochen alt.

Induktion und Behandlung der Arthritis: Lyophilisiertes natives Collagen Typ II (CII) vom Schwein wurde über Nacht bei 4°C in 0.01N Essigsäure zu einer Konzentration von 2 mg/ml gelöst. Diese Collagenlösung wurde dann im Verhältnis 1:1 mit  
10 Freund's Adjuvans, das 2 mg/ml *Mycobacterium tuberculosis* (strain H37Ra) enthielt, emulgiert. Am Tag 0 erhielten alle Versuchstiere eine intradermale Injektion von 100 µl dieser Emulsion in den Schwanz. Beginnend am Tag 12 nach der Immunisierung zeigten alle Tiere klinische Anzeichen von Arthritis (Erythema der Gliedmaßen und Ödeme). Den Tieren wurde nun für einen Zeitraum von mehreren Wochen die  
15 Testsubstanz in verschiedenen Dosierungen per os appliziert.

Ergebnis: Gemessen an den klinischen Anzeichen von Arthritis zeigte sich, daß die Substanz BIBR 1048 im Vergleich zu Placebo (1% Tylose, 0.1 ml per os, bid) eine deutliche Linderung der Symptome bewirkte. Die niedrigste wirksame Dosis lag  
20 dabei unter 30 mg/kg.

### Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises beim Menschen oder bei Säugetieren, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines Thrombin-Inhibitors, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert, an einen Patienten, der einer solchen  
10 Behandlung bedarf.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor zusätzlich die Protease Trypsin inhibiert.
- 15 3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor Thrombin mit einem  $K_i$ -Wert von unter 200 nM und gleichzeitig Trypsin mit einem  $K_i$ -Wert von unter 500 nM, hemmt.
- 20 4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor BIBR 953, eine BIBR 953-Prodrug-Form, Melagatran, eine Melagatran-Prodrug-Form oder ein physiologisch verträgliches Salz dieser Verbindungen ist.
- 25 5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkrankung des rheumatischen/arthritischen Formenkreises chronische Arthritis, aktivierte Arthrose, rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis), Osteoarthritis oder Spondylitis ankylosans (Bechterew-Strümpell-Marie-Krankheit) ist.
- 30 6. Verwendung eines Thrombin-Inhibitors, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises beim Menschen oder bei Säugetieren.

- 13 -

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor zusätzlich die Protease Trypsin inhibiert.

5 8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor Thrombin mit einem  $K_i$ -Wert von unter 200 nM und gleichzeitig Trypsin mit einem  $K_i$ -Wert von unter 500 nM, hemmt.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor BIBR 953, eine BIBR 953-Prodrug-Form, Melagatran, eine Melagatran-Prodrug-Form oder ein physiologisch verträgliches Salz dieser Verbindungen ist.

10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkrankung des rheumatischen/arthritischen Formenkreises chronische Arthritis, aktivierte Arthrose, rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis), Osteoarthritis oder Spondylitis ankylosans (Bechterew-Strümpell-Marie-Krankheit) ist.

11. Erzeugnis, umfassend eine wirksame Menge eines Thrombin-Inhibitors, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert, und eine wirksame Menge eines Analgetikums oder Antirheumatikums als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Vorbeugung oder/und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen/arthritischen Formenkreises

12. Erzeugnis gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor zusätzlich die Protease Trypsin inhibiert.

13. Erzeugnis gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor Thrombin mit einem  $K_i$ -Wert von unter 200 nM und gleichzeitig Trypsin mit einem  $K_i$ -Wert von unter 500 nM, hemmt.

14. Erzeugnis gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombin-Inhibitor BIBR 953, eine BIBR 953-Prodrug-Form, Melagatran, eine Melagatran-Prodrug-Form oder ein physiologisch verträgliches Salz dieser Verbindungen ist.

- 5 15. Erzeugnis gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum oder Antirheumatikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Celecoxib, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lomoxicam, Mefenaminsäure, Meloxicam, Naproxen, Phenylbutazon,  
10 Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

16. Verwendung eines Thrombin-Inhibitors, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin blockiert, in Kombination mit einer wirksamen Menge eines Analgetikums oder  
15 Antirheumatikums zur Herstellung eines Erzeugnisses gemäß einem der Ansprüche 11 bis 15.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07679

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/55 A61K31/4184 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 067 136 A (ASTRAZENECA AB) 10 January 2001 (2001-01-10)	1-3,5-8, 10-13, 15,16
Y	page 3, line 10 - line 21; claims 1,20	1-16
X	WO 00 18352 A (MERCK & CO INC ;SHAFER JULES (US); VISCO DENISE M (US)) 6 April 2000 (2000-04-06)	1-3,5-8, 10-13, 15,16
Y	page 15; claims 1,2,4 page 4, line 12 - line 16	1-10
X	WO 99 26926 A (DIMENSIONAL PHARM INC ;MARKOTAN THOMAS P (US); LU TIANBAO (US); SI) 3 June 1999 (1999-06-03)	1-3,5-8, 10
	page 5, line 15 -page 6, line 23 ----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2002

Date of mailing of the international search report

08/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Winger, R



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07679

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 41716 A (KIRK IAN ;ASTRAZENECA AB (SE)) 20 July 2000 (2000-07-20)	1-14,16
Y	page 3, line 10 - line 15 page 6, line 6 - line 10	1-16
X	ERIKSSON U G ET AL: "Effect of acetylsalicylic acid (ASA) on the pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of melagatran (M), active form of the oral direct thrombin inhibitor H 376/95." CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 69, no. 2, February 2001 (2001-02), page P24 XP002224721 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics;Orlando, Florida, USA; March 06-10, 2001 ISSN: 0009-9236 abstract	11-16
Y	WO 98 37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application page 38; claim 1 page 181 -page 182	1-10
A	MARTY INGRID ET AL: "Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 107, no. 5, March 2001 (2001-03), pages 631-640, XP002224722 ISSN: 0021-9738 cited in the application	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07679

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1067136	A	10-01-2001	EP 1067136 A1	10-01-2001
			SI 701568 T1	31-08-2001
			AT 200783 T	15-05-2001
			AU 684086 B2	04-12-1997
			AU 6986994 A	03-01-1995
			BR 9406746 A	19-03-1996
			CA 2162900 A1	22-12-1994
			CN 1127509 A	24-07-1996
			CN 1278530 A	03-01-2001
			CZ 9503020 A3	17-04-1996
			DE 69427150 D1	31-05-2001
			DE 69427150 T2	06-09-2001
			DE 701568 T1	02-06-1999
			DK 701568 T3	18-06-2001
			EE 3264 B1	17-04-2000
			EG 20671 A	30-11-1999
			EP 0701568 A1	20-03-1996
			ES 2128277 T1	16-05-1999
			FI 955828 A	04-12-1995
			GR 3036258 T3	31-10-2001
			HR 940311 A1	31-10-1996
			HU 74739 A2	28-02-1997
			IL 109634 A	11-04-1999
			JP 8511018 T	19-11-1996
			JP 3205558 B2	04-09-2001
			JP 2001322974 A	20-11-2001
			JP 2002047264 A	12-02-2002
			LT 1947 A , B	27-12-1994
			MX 9404114 A1	31-01-1995
			NO 954873 A	01-02-1996
			NZ 267534 A	22-08-1997
			PL 311819 A1	18-03-1996
			PT 701568 T	30-08-2001
			RU 2142469 C1	10-12-1999
			WO 9429336 A1	22-12-1994
			SG 48013 A1	17-04-1998
			SK 145495 A3	01-10-1996
			TW 403731 B	01-09-2000
			US 5780631 A	14-07-1998
			US 5602253 A	11-02-1997
			US 5783563 A	21-07-1998
			US 5723444 A	03-03-1998
			US 5939392 A	17-08-1999
			US 5856307 A	05-01-1999
WO 0018352	A	06-04-2000	AU 6161499 A	17-04-2000
			CA 2345641 A1	06-04-2000
			EP 1117398 A2	25-07-2001
			JP 2002525298 T	13-08-2002
			WO 0018352 A2	06-04-2000
			US 6232315 B1	15-05-2001
			US 2001031757 A1	18-10-2001
WO 9926926	A	03-06-1999	AU 751412 B2	15-08-2002
			AU 1799199 A	15-06-1999
			BR 9815325 A	26-12-2001
			CA 2311969 A1	03-06-1999
			CN 1283189 T	07-02-2001

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9926926	A	EP 1036063 A1	20-09-2000
		JP 2001524467 T	04-12-2001
		PL 340560 A1	12-02-2001
		US 2002086872 A1	04-07-2002
		WO 9926926 A1	03-06-1999
		US 6037356 A	14-03-2000
		US 6245763 B1	12-06-2001
		US 2002007070 A1	17-01-2002
		ZA 9810833 A	01-06-2000
WO 0041716	A 20-07-2000	AU 2336100 A	01-08-2000
		BR 0007452 A	16-10-2001
		CN 1341028 T	20-03-2002
		EP 1150704 A1	07-11-2001
		JP 2002534477 T	15-10-2002
		NO 20013414 A	10-07-2001
		WO 0041716 A1	20-07-2000
WO 9837075	A 27-08-1998	DE 19706229 A1	20-08-1998
		DE 19751939 A1	22-07-1999
		AU 742593 B2	10-01-2002
		AU 6399198 A	09-09-1998
		BG 103655 A	29-02-2000
		BR 9807843 A	19-06-2001
		CN 1248251 T	22-03-2000
		EE 9900359 A	15-02-2000
		WO 9837075 A1	27-08-1998
		EP 0966454 A1	29-12-1999
		HR 980082 A1	31-10-1998
		HU 0001116 A2	28-05-2001
		JP 3343359 B2	11-11-2002
		JP 2001509815 T	24-07-2001
		NO 993945 A	15-10-1999
		NZ 337323 A	24-11-2000
		PL 335154 A1	10-04-2000
		SK 112199 A3	16-05-2000
		TR 9902017 T2	21-10-1999
		US 6087380 A	11-07-2000
		US 6469039 B1	22-10-2002
		ZA 9801275 A	17-08-1999

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/55 A61K31/4184 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 067 136 A (ASTRAZENECA AB) 10. Januar 2001 (2001-01-10)	1-3, 5-8, 10-13, 15, 16
Y	Seite 3, Zeile 10 - Zeile 21; Ansprüche 1, 20	1-16
X	WO 00 18352 A (MERCK & CO INC ; SHAFER JULES (US); VISCO DENISE M (US)) 6. April 2000 (2000-04-06) Seite 15; Ansprüche 1, 2, 4	1-3, 5-8, 10-13, 15, 16
Y	Seite 4, Zeile 12 - Zeile 16	1-10
X	WO 99 26926 A (DIMENSIONAL PHARM INC ; MARKOTAN THOMAS P (US); LU TIANBAO (US); SI) 3. Juni 1999 (1999-06-03) Seite 5, Zeile 15 - Seite 6, Zeile 23	1-3, 5-8, 10
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Dezember 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/01/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Winger, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 41716 A (KIRK IAN ;ASTRAZENECA AB (SE)) 20. Juli 2000 (2000-07-20)	1-14,16
Y	Seite 3, Zeile 10 - Zeile 15 Seite 6, Zeile 6 - Zeile 10	1-16
X	ERIKSSON U G ET AL: "Effect of acetylsalicylic acid (ASA) on the pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of melagatran (M), active form of the oral direct thrombin inhibitor H 376/95." CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, Bd. 69, Nr. 2, Februar 2001 (2001-02), Seite P24 XP002224721 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics;Orlando, Florida, USA; March 06-10, 2001 ISSN: 0009-9236 Zusammenfassung	11-16
Y	WO 98 37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27. August 1998 (1998-08-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 38; Anspruch 1 Seite 181 -Seite 182	1-10
A	MARTY INGRID ET AL: "Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 107, Nr. 5, März 2001 (2001-03), Seiten 631-640, XP002224722. ISSN: 0021-9738 in der Anmeldung erwähnt	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/07679

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.   
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich   
  
 Obwohl die Ansprüche 1-5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-3, 5-8, 10-13, 15, 16   
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich   
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-3,5-8,10-13,15,16

Die geltenden Patentansprüche 1-3, 5-8, 10-13, 15 und 16 beziehen sich auf eine Verbindung, charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich auf einen Thrombin-Inhibitor, der zwar die katalytische Domäne der Protease Thrombin inhibiert, nicht jedoch die Exosite Domain von Thrombin.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte des Anspruchs 4.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07679

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1067136	A	10-01-2001	EP 1067136 A1	10-01-2001
			SI 701568 T1	31-08-2001
			AT 200783 T	15-05-2001
			AU 684086 B2	04-12-1997
			AU 6986994 A	03-01-1995
			BR 9406746 A	19-03-1996
			CA 2162900 A1	22-12-1994
			CN 1127509 A	24-07-1996
			CN 1278530 A	03-01-2001
			CZ 9503020 A3	17-04-1996
			DE 69427150 D1	31-05-2001
			DE 69427150 T2	06-09-2001
			DE 701568 T1	02-06-1999
			DK 701568 T3	18-06-2001
			EE 3264 B1	17-04-2000
			EG 20671 A	30-11-1999
			EP 0701568 A1	20-03-1996
			ES 2128277 T1	16-05-1999
			FI 955828 A	04-12-1995
			GR 3036258 T3	31-10-2001
			HR 940311 A1	31-10-1996
			HU 74739 A2	28-02-1997
			IL 109634 A	11-04-1999
			JP 8511018 T	19-11-1996
			JP 3205558 B2	04-09-2001
			JP 2001322974 A	20-11-2001
			JP 2002047264 A	12-02-2002
			LT 1947 A ,B	27-12-1994
			MX 9404114 A1	31-01-1995
			NO 954873 A	01-02-1996
			NZ 267534 A	22-08-1997
			PL 311819 A1	18-03-1996
			PT 701568 T	30-08-2001
			RU 2142469 C1	10-12-1999
			WO 9429336 A1	22-12-1994
			SG 48013 A1	17-04-1998
			SK 145495 A3	01-10-1996
			TW 403731 B	01-09-2000
			US 5780631 A	14-07-1998
			US 5602253 A	11-02-1997
			US 5783563 A	21-07-1998
			US 5723444 A	03-03-1998
			US 5939392 A	17-08-1999
			US 5856307 A	05-01-1999
WO 0018352	A	06-04-2000	AU 6161499 A	17-04-2000
			CA 2345641 A1	06-04-2000
			EP 1117398 A2	25-07-2001
			JP 2002525298 T	13-08-2002
			WO 0018352 A2	06-04-2000
			US 6232315 B1	15-05-2001
			US 2001031757 A1	18-10-2001
WO 9926926	A	03-06-1999	AU 751412 B2	15-08-2002
			AU 1799199 A	15-06-1999
			BR 9815325 A	26-12-2001
			CA 2311969 A1	03-06-1999
			CN 1283189 T	07-02-2001



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07679

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9926926 A		EP 1036063 A1	20-09-2000
		JP 2001524467 T	04-12-2001
		PL 340560 A1	12-02-2001
		US 2002086872 A1	04-07-2002
		WO 9926926 A1	03-06-1999
		US 6037356 A	14-03-2000
		US 6245763 B1	12-06-2001
		US 2002007070 A1	17-01-2002
		ZA 9810833 A	01-06-2000
WO 0041716 A	20-07-2000	AU 2336100 A	01-08-2000
		BR 0007452 A	16-10-2001
		CN 1341028 T	20-03-2002
		EP 1150704 A1	07-11-2001
		JP 2002534477 T	15-10-2002
		NO 20013414 A	10-07-2001
		WO 0041716 A1	20-07-2000
WO 9837075 A	27-08-1998	DE 19706229 A1	20-08-1998
		DE 19751939 A1	22-07-1999
		AU 742593 B2	10-01-2002
		AU 6399198 A	09-09-1998
		BG 103655 A	29-02-2000
		BR 9807843 A	19-06-2001
		CN 1248251 T	22-03-2000
		EE 9900359 A	15-02-2000
		WO 9837075 A1	27-08-1998
		EP 0966454 A1	29-12-1999
		HR 980082 A1	31-10-1998
		HU 0001116 A2	28-05-2001
		JP 3343359 B2	11-11-2002
		JP 2001509815 T	24-07-2001
		NO 993945 A	15-10-1999
		NZ 337323 A	24-11-2000
		PL 335154 A1	10-04-2000
		SK 112199 A3	16-05-2000
		TR 9902017 T2	21-10-1999
		US 6087380 A	11-07-2000
		US 6469039 B1	22-10-2002
		ZA 9801275 A	17-08-1999